

**BIPHENYL DERIVATIVE**

Patent Number: JP57098228  
Publication date: 1982-06-18  
Inventor(s): NODA KANJI; others: 08  
Applicant(s): HISAMITSU PHARMACEUT CO INC

Requested Patent:  JP57098228

Application Number: JP19800175055 19801210

Priority Number(s):

IPC Classification: C07C39/15; C07C39/367; C07C43/205; C07C43/225

EC Classification:

Equivalents:

---

**Abstract**

---

NEW MATERIAL:A compound of formula(I) ( $R<1>$  is H, aryl or lower alkyl; X and Y are H, CH<sub>3</sub>, halogen or CF<sub>3</sub>, except when both X and Y are H, and either one of X and Y is H, the other being 4'-bromo, 4'-chloro or 2'-fluoro).

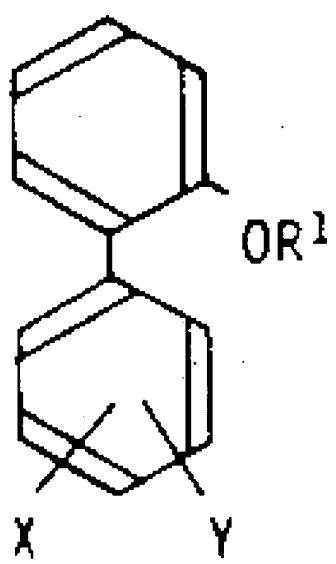
EXAMPLE:2-Methoxy-4'-fluorobiphenyl.

USE:An antimicrobial agent and an intermediate for a biphenylacetic acid derivative having the analgesic anti-inflammatory and antipyretic actions.

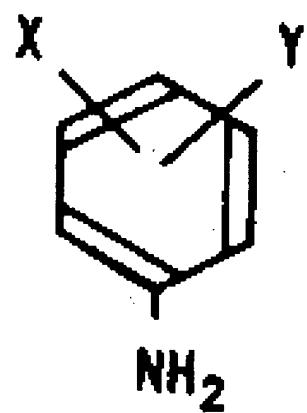
PROCESS:The compound of formula(I) is obtained by the following methods: (A) An aniline derivative of formula II is diazotized and coupled with anisole. (B) A halogenobenzene derivative of formula III (Z is halogen) is reacted with an o-alkoxyhalogenobenzene derivative in the presence of a metallic complex. (C) The compound of formula III is condensed with 2-chlorocyclohexanone and then converted into an aromatic compound.

---

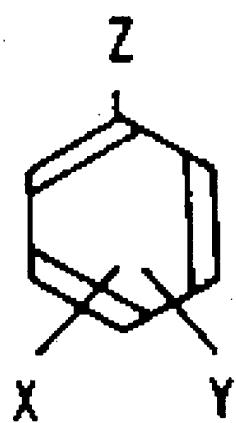
Data supplied from the esp@cenet database - I2



I



II



III

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報 (A)

昭57-98228

⑫ Int. Cl. <sup>3</sup>	識別記号	府内整理番号	⑬ 公開 昭和57年(1982)6月18日
C 07 C 39/15		6742-4H	
39/367		6742-4H	発明の数 1
43/205		7419-4H	審査請求 未請求
43/225		7419-4H	
// A 61 K 31/045	ADZ	6408-4C	
31/085	ADZ	6408-4C	
C 07 C 59/52		7188-4H	
59/56		7188-4H	
59/64		7188-4H	

(全 6 頁)

⑭ ピフェニル誘導体

⑮ 発明者 宮田悟

鳥栖市西田町103番地

⑯ 特願 昭55-175055

⑮ 発明者 野口和喜

⑰ 出願 昭55(1980)12月10日

小郡市小板井146の2

⑱ 発明者 野田寛治

⑲ 出願人 久光製薬株式会社

筑紫野市大字常松320番地の93

鳥栖市田代大官町408番地

⑳ 発明者 中川晃

最終頁に続く

鳥栖市藤木町970番地の11

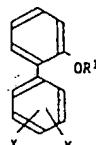
明細書

1. 発明の名称

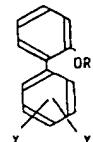
ピフェニル誘導体

2. 特許請求の範囲

一般式(I)



(I)



(I)

(式中、R<sup>1</sup>は水素原子、アリール基又は低級アルキル基を、X及びYは相互に独立して水素原子、メチル基、エチル基、ハロゲン原子又はトリフルオロメチル基を意味する。但しX、Yが共に水素原子の場合及びX、Yの一方が水素原子の時、他方が4'-ブロム、4'-クロル、2'-フルオロ基である場合を除く)で表わされるピフェニル誘導体に関するものである。

前記一般式(I)で表わされる本発明の化合物は文献未載の新規化合物であり、それ自体にも抗菌作用等の薬理作用を有する。又本発明の化合物は顎著な鎮痛作用、抗炎症作用、解熱作用を有するピフェニリル酢酸誘導体の重要な中間体として産業上有用な化合物である。

(式中、R<sup>1</sup>は水素原子、アリール基又は低級アルキル基を、X及びYは相互に独立して水素原子、メチル基、ハロゲン原子又はトリフルオロメチル基を意味する。但し、X、Yが共に水素原子の場合及びX、Yの一方が水素原子の時、他方が4'-ブロム、4'-クロル、2'-フルオロ基である場合を除く)で表わされるピフェニル誘導体。

3. 発明の詳細な説明

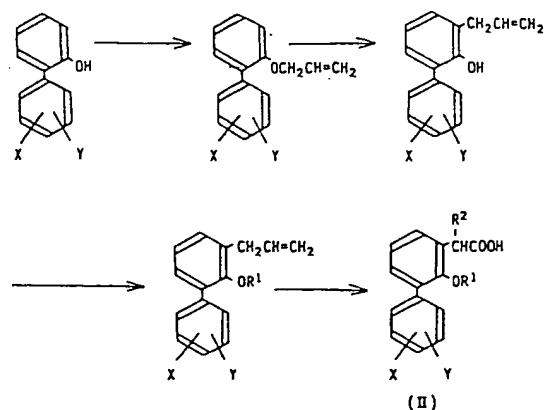
本発明は一般式(I)

前記一般式(I)におけるR<sup>1</sup>及びX, Yについて更に具体的に説明すると、R<sup>1</sup>の低級アルキル基はメチル基、エチル基、n-ブロピル基、イソブロピル基を、X及びYのハロゲン原子は弗素原子、塩素原子、臭素原子又は沃素原子を意味する。

本発明者等は先に強力な鎮痛作用、抗炎症作用及び解熱作用を有し且つ副作用の少ない化合物を求めて鋭意研究した結果、ビフェニル誘導体特に2-アルコキシ-3-ビフェニリル酢酸誘導体が顕著な鎮痛作用、抗炎症作用、解熱作用を有し、しかも胃腸管障害等の副作用が非常に少ないというを見い出し特許を受けるべく既に出願中である。

一般式(I)で表わされるビフェニル誘導体は消炎、鎮痛剤として産業上有用な化合物である前記一般式(II)で表わされるビフェニリル酢酸誘導体の中間体として重要な化合物である。

本発明の化合物(I)を経て2-アルコキシ-3-ビフェニリル酢酸誘導体(III)に至る反応経路は下記の式で示される。



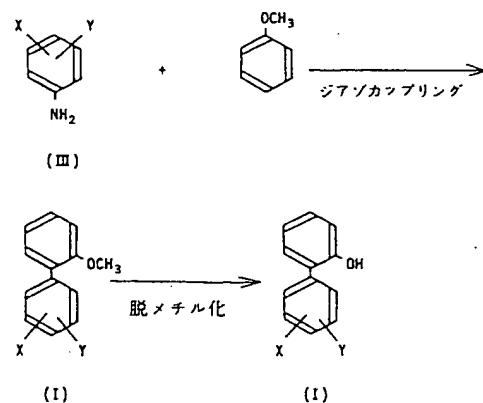
(式中、R<sup>2</sup>は水素原子又は低級アルキル基を、又R<sup>1</sup>及びX, Yは前記と同様の意味を有する)。

次に本発明の化合物の製造法について説明する。本発明の化合物は下記に示す製造法によって製造する事ができるが勿論これらの製造法は一例にすぎず当然他の化学的類似法によつても製造できるものである。

#### 製造法 1

一般式(IV)で表わされるアニリン誘導体とアニソ

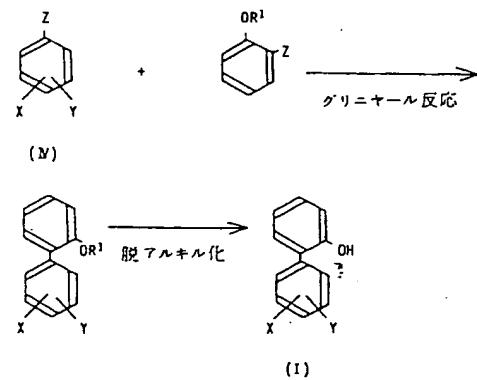
ールを反応させ次いで所望により脱メチル化する方法。



但し、X, Yは前記と同じ意味を表わす。

#### 製造法 2

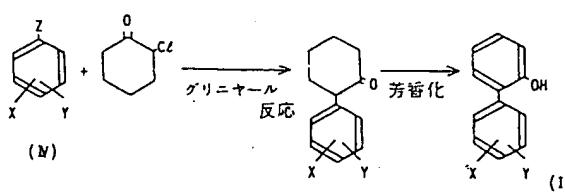
一般式(V)で表わされるハロゲノベンゼン誘導体とオルト-アルコキシハロゲノベンゼン誘導体とを金属錯体の存在下に反応させ所望により脱アルキル化する方法。



但し、Zはハロゲン原子を、R<sup>1</sup>、X、Yは前記と同じ意味を表わす。

#### 製造法 3

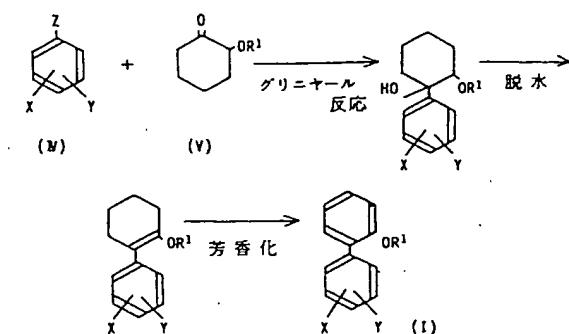
一般式(VI)で表わされるハロゲノベンゼン誘導体と2-クロルシクロヘキサンとを縮合させ次いで芳香化する方法。



但し、Zはハロゲン原子を、R<sup>1</sup>及びX、Yは前記と同じ意味を表わす。

#### 製造法 4

一般式(M)で表わされるハロゲンベンゼン誘導体と一般式(V)で表わされる2-アルコキシシクロヘキサンとを縮合させ次いで脱水後芳香化する方法。



phine) palladium(II)], [ palladium Tetra Kis (triphenyl phosphine) ] 等の存在下グリニヤール反応により製造法 1 で示した方法と同様の方法で脱アルキル化するものである。グリニヤール反応は無水のエチルエーテルあるいはテトラヒドロフラン等の溶媒中  $10^2$ ~ $10^3$  モル%の触媒の存在下にハロゲン化合物にグリニヤール試薬を滴下し、2~20時間室温で搅拌するか又は還流すればよい。

製造法 3 で示される方法は一般式(M)で示されるハロゲンベンゼン誘導体と2-クロルシクロヘキサンとを脱水したエチルエーテルあるいはテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒中グリニヤール反応し得られた2-置換フェニルシクロヘキサンを無水酢酸及び酢酸中硫酸と反応させ芳香化し次いで加水分解するものである。

製造法 4 で示される方法は一般式(M)で示されるハロゲンベンゼン誘導体と2-アルコキシシクロヘキサンとを無水エチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒中、グリニヤール反応し、得られた2-アルコキシシクロヘキサン

但し、Zはハロゲン原子を、R<sup>1</sup>及びX、Yは前記と同じ意味を表わす。

次に、当該製造法について更に具体的に説明する。

製造法 1 で示される方法は一般式(M)で示されるアニリン誘導体を低温下好ましくは5°~-5°でにてジアゾ化し水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物あるいは酢酸ナトリウム等を用いてアニソールとカップリングを行なわせ所望により得られた2-メトキシビフェニル誘導体(I)を臭化水素酸あるいは酢酸-臭化水素酸の混合浴液中搅拌下2~15時間還流することにより脱メチル化するものである。

製造法 2 で示される方法は一般式(M)で示されるハロゲンベンゼン誘導体とオルト-アルコキシハロゲンベンゼン誘導体とをパラジウムあるいはニッケル等の金属ホスフィン錯体例えば [ Dichloro (1,3-bis(diphenyl phosphino) propane] Nickel(II) ], { Iodo (p-fluorophenyl) bis (triphenyl phosphine) palladium(II) }, { Iodo (phenyl) bis (triphenyl phos-

phine) palladium(II) }, [ palladium Tetra Kis (triphenyl phosphine) ] 等の存在下グリニヤール反応により製造法 1 で示した方法と同様の方法で脱アルキル化するものである。グリニヤール反応は無水のエチルエーテルあるいはテトラヒドロフラン等の溶媒中  $10^2$ ~ $10^3$  モル%の触媒の存在下にハロゲン化合物にグリニヤール試薬を滴下し、2~20時間室温で搅拌するか又は還流すればよい。

以下に実施例及び参考例を示し、本発明を更に具体的に説明する。

#### 実施例 1

p-フルオロアニリン400mgに水26.8mlを加え冷却して濃塩酸53.3mlを加えた。この溶液に水64.0mlに亞硝酸ナトリウム26.1gを溶かした溶液を搅拌しながら5°~-5°にて徐々に滴下した。滴下終了後アニソール176.0mlを滴下し反応液は更に15時間搅拌し徐々に室温にもどした。反応終了後、有機相を減圧下に蒸留し蒸留にくい4'-メトキシ-4-フルオロビフェニルを除いて得られた油状物をイソプロピルエーテルを除いて得られた油状物をイソブロピルエーテル

ルー石油エーテルから再結晶して無色プリズム晶の2-メトキシ-4'-フルオロビフェニル133.9を得た。

この物質の融点及びマススペクトルの親イオンは次の通りであった。

融 点： 64～65℃

マススペクトルの親イオン(m/e)： 202

#### 実施例2

2-メトキシ-4'-フルオロビフェニル100.9を酢酸37.0mlに溶解した溶液に47%塩化水素酸56.0mlを加え攪拌下15時間還流した。反応終了後、イソプロピルエーテルにて抽出し充分水洗いした後エーテル層を硫酸マグネシウムにて脱水しエーテルを留去して得られた油状物をイソプロピルエーテル-石油エーテルから再結晶して無色プリズム晶の2-ヒドロキシ-4'-フルオロビフェニル70.9を得た。

この物質の融点、赤外線吸収スペクトル及びマススペクトルの親イオンは次の通りであった。

着させジクロルメタン-カーヘキサン(2:1)で流出させて得られた油状物をイソプロピルエーテル-石油エーテルから再結晶させて無色プリズム晶の4'-フルオロ-2-ヒドロキシビフェニル3.5.9を得た。

この物質の融点は次の通りであった。

融 点： 46～47℃

#### 実施例4

p-ブロムフルオロベンゼン3.9を無水エチルエーテル20mlに溶解しこれに金属マグネシウム4.50gを加え加熱して溶解させグリニヤール試薬を作った。別にオルト-ブロムアニソール4.9を脱水エチルエーテル20mlに溶解しこれに{Dichloro[(1,3-diphenyl phosphino) propane] Nickel(II)}2.0gを加え窒素ガス雰囲気中で先のグリニヤール試薬を滴下し、20時間還流した。反応終了後5%硫酸50mlを加えエーテル50mlで抽出した。エーテル層は水洗いした後硫酸マグネシウムで脱水しエーテルを減圧下に留去して得た油状物をシ

融 点： 46～47℃

赤外線吸収スペクトル  $\frac{\nu_{OH}}{KBr}$  : 3290  $\text{cm}^{-1}$   
マススペクトルの親イオン(m/e) : 188

#### 実施例3

2-(4'-フルオロフェニル)シクロヘキサン6.6gに酢酸50ml及び無水酢酸50mlを加え冷却下に濃硫酸6.7gを滴下した。滴下終了後反応液は窒素ガス雰囲気中で2時間還流した。反応終了後水150mlを加え更に室温にて2時間攪拌し反応液をエチルエーテルで4回抽出した後エーテル層を飽和炭酸水素ナトリウム50mlで洗い更に水50mlで洗った。エーテル層を硫酸マグネシウムで乾燥しエーテルを減圧下に留去して得られた油状物に水酸化ナトリウム4gを70%エタノール100mlに溶解した溶液を加え4時間還流した。反応終了後減圧下に溶媒を留去しエチルエーテルにて抽出し水洗いした後、エーテル層は硫酸マグネシウムにて脱水しエーテルを減圧下に留去した。残渣をシリカゲルを充填したカラムに吸

リカゲルを充填したカラムに吸着させ塩化メチレン-カーヘキサン(1:1)で流出して得られた油状物をイソプロピルエーテル-石油エーテルから再結晶して無色プリズム晶の4'-フルオロ-2-メトキシビフェニル1.5.9を得た。

#### 実施例5

2-メトキシ-1-(4'-フルオロフェニル)-1-シクロヘキセン4.0gにイオウ末1.7gを加えて210℃にて4時間加熱した。冷後ベンゼンで希釈し、炭酸ナトリウム水溶液と水とで順次洗浄後水分と溶媒を留去し残留物を真空蒸留して得た油状物をイソプロピルエーテル-石油エーテルから再結晶して無色プリズム晶の4'-フルオロ-2-メトキシビフェニル2.1gを得た。

#### 実施例6

反応試薬に[Iodo(phenyl)bis(triphenylphosphine)palladium(II)]を用いて実施例5と同様の方法にてグリニヤール反応を行ない同様に4'-フルオロー

2-メトキシビフェニルを合成した。

## 参考例 1

無水のテトラヒドロフラン 4.5 mL に p-ブロムフルオロベンゼン 1.0 g, マグネシウム 1.37 g を加え加熱してマグネシウムを溶解させた。反応液は冷却した 2-クロルシクロヘキサン 7.55 g をキシレン 1.05 mL に溶解したものを加え室温にて 30 分搅拌し更に 6 時間還流した。反応液は冷却後 5 % 塩酸 5.0 mL を加えた後エチルエーテルにて抽出し水洗いした。エーテル層は硫酸マグネシウムにて脱水した後エーテルを留去して無色ブリズム晶の 2-(4'-フルオロフェニル)シクロヘキサン 6.6 g を得た。

この物質の融点及び赤外線吸収スペクトルは次の通りであった。

融 点: 61 ~ 62 °C

赤外線吸収スペクトル  $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ : 1700  $\text{cm}^{-1}$

に溶解しパラトルエンスルホン酸 5.00 g を加えデーンスタークの脱水装置を用いて 1.5 時間還流した。反応終了後ベンゼン層を水洗いし硫酸マグネシウムで脱水した後、減圧下にベンゼンを留去して 2-メトキシー-1-(4'-フルオロフェニル)-1-シクロヘキセン 4.0 g を得た。

実施例 1 ~ 6 及び参考例 1 ~ 3 の方法に準じて次の化合物を得た。

4'-フルオロフェニル-2-アリールオキシビフェニル 融 点 50 ~ 52 °C  
 3'-トリフルオロメチルフェニル-2-ヒドロキシビフェニル  
 3'-トリフルオロメチルフェニル-2-メトキシビフェニル  
 4'-トリフルオロメチルフェニル-2-ヒドロキシビフェニル  
 4'-トリフルオロメチルフェニル-2-メトキシビフェニル

## 参考例 2

p-ブロムフルオロベンゼン 2.9 g を無水のテトラヒドロフラン 2.0 mL に溶解しこれに金属マグネシウム 3.00 g を加えて加熱溶解しグリニヤール試薬を作った。別に 2-メトキシシクロヘキサン 3.9 g を脱水テトラヒドロフラン 2.0 mL に溶解した溶液に窒素雰囲気中上記グリニヤール試薬を室温にて徐々に滴下した。滴下終了後更に 2 時間還流した。反応終了後 5 % 硫酸 2.0 mL を加えた後エチルエーテルにて抽出した。エーテル層は水洗いした後硫酸マグネシウムにて脱水し、エーテルを減圧下に留去して得られた油状物をシリカゲルを充填したカラムに吸着させ塩化メチレンにて流出して無色油状の 2-メトキシー-1-(4'-フルオロフェニル)-1-シクロヘキサン 1.5 g を得た。

## 参考例 3

2-メトキシー-1-(4'-フルオロフェニル)-1-シクロヘキサン 5.9 g をベンゼン 1.00

2',4'-ジフルオロフェニル-2-ヒドロキシビフェニル

2',4'-ジフルオロフェニル-2-メトキシビフェニル

4'-メチルフェニル-2-ヒドロキシビフェニル

4'-メチルフェニル-2-メトキシビフェニル  
2',6'-ジクロルフェニル-2-メトキシビフェニル

2',6'-ジクロルフェニル-2-ヒドロキシビフェニル

第1頁の続き

- ⑦発明者 井上寿孝  
大川市北酒見947
- ⑦発明者 辻正義  
鳥栖市蔵上町26-1
- ⑦発明者 青木哲雄  
佐賀県三養基郡基山町大字小倉  
668-2
- ⑦発明者 溝口威伸  
鳥栖市桜町1175の3番地
- ⑦発明者 井出博之  
福岡市中央区平尾4丁目10の11

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER: \_\_\_\_\_**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.  
As rescanning these documents will not correct the image  
problems checked, please do not report these problems to  
the IFW Image Problem Mailbox.**